

处方信息要点

这些要点不包括安全有效使用 ALECENSA 所需的所有信息。请参阅 ALECENSA 的完整处方信息。

ALECENSA® (艾乐替尼) 胶囊, 口服使用
美国首次批准: 2015 年

近期主要变更

适应症和用法 (1.1)	04/2024
剂量和用法 (2.1, 2.2, 2.3)	04/2024
警告和注意事项 (5)	04/2024

适应症和用法

ALECENSA 是一种激酶抑制剂, 适用于:

- 经美国 FDA 批准的检查发现的间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者肿瘤切除术后辅助治疗。(1.1)
- 治疗经 FDA 批准的检查发现的 ALK 阳性转移性 NSCLC 的成年患者。(1.2)

剂量和用法

600 mg 口服, 每天两次。与食物同服 ALECENSA。(2.2)

剂型和剂量

胶囊: 150 mg (3)

禁忌症

无。(4)

警告和注意事项

- 肝毒性: 在治疗的前 3 个月内每 2 周监测一次肝脏实验室检查, 然后每月一次, 并根据临床指征, 对出现转氨酶和胆红素升高的患者更

频繁地进行检查。如果出现重度 ALT、AST 或胆红素升高, 暂停用药, 然后减少剂量, 或永久停用 ALECENSA。(2.4, 5.1)

- 间质性肺病 (ILD)/肺炎: 在诊断为 ILD/肺炎的患者中立即暂停 ALECENSA, 如果未发现 ILD/肺炎的其他潜在原因, 则永久停用。(2.4, 5.2)
- 肾损伤: 对于重度肾损伤, 暂停 ALECENSA, 然后在恢复后以更少剂量重新开始 ALECENSA 或永久停药 (2.4, 5.3)。
- 心动过缓: 定期监测心率和血压。如果有症状, 暂停 ALECENSA, 然后减少剂量或永久停药。(2.4, 5.4)
- 重度肌痛和肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高: 在治疗的第一个月和报告不明原因肌肉疼痛、压痛或无力的患者中, 每 2 周评估 CPK。如果出现重度 CPK 升高, 暂停给药, 然后重新开始给药或减量。(2.4, 5.5)
- 溶血性贫血: 如果怀疑溶血性贫血, 暂停 ALECENSA。如果确认溶血性贫血, 考虑在消退后以更少剂量重新开始给药或永久停药。(5.6)
- 胚胎-胎儿毒性: ALECENSA 可能导致胎儿伤害。告知具有生殖能力的女性对胎儿的潜在风险并使用有效的避孕措施。(5.7, 8.1, 8.3)

不良反应

最常见的不良反应 (发生率 $\geq 20\%$) 为肝毒性、便秘、乏力、肌痛、水肿、皮疹、贫血和咳嗽。(6.1)

如需报告疑似不良反应, 请联系 Genentech, 电话: 1-888-835-2555, 或 FDA, 电话: 1-800-FDA-1088, 或访问 www.fda.gov/medwatch。

特殊人群用药

哺乳: 请勿哺乳。(8.2)

患者咨询信息和 FDA 批准的患者说明书, 参见 17 页。

修订日期: 04/2024

完整处方信息: 内容*

1 适应症和用法

- 1.1 切除的 ALK 阳性 NSCLC 的辅助治疗
- 1.2 转移性 ALK 阳性 NSCLC 的治疗

2 剂量和用法

- 2.1 患者选择
- 2.2 剂量和用法
- 2.3 针对肝功能损伤的推荐剂量
- 2.4 不良反应的剂量调整

3 剂型和剂量

4 禁忌症

5 警告和注意事项

- 5.1 肝毒性
- 5.2 间质性肺病 (ILD)/肺炎
- 5.3 肾损伤
- 5.4 心动过缓
- 5.5 重度肌痛和肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高
- 5.6 溶血性贫血
- 5.7 胚胎-胎儿毒性

6 不良反应

- 6.1 临床试验经验

8 特殊人群用药

- 8.1 妊娠期
- 8.2 哺乳期
- 8.3 有生殖能力的女性和男性
- 8.4 儿童用药
- 8.5 老年用药
- 8.6 肾损伤
- 8.7 肝损伤

10 用药过量

11 性状

12 临床药理学

- 12.1 作用机制
- 12.2 药效学
- 12.3 药代动力学

13 非临床毒理学

- 13.1 致癌、诱变、生殖能力损害

14 临床研究

- 14.1 切除的 ALK 阳性 NSCLC 的辅助治疗
- 14.2 转移性 ALK 阳性 NSCLC 的治疗

16 供应方式/储存和处理

17 患者咨询信息

*未列出完整处方信息中省略的章节或小节。

完整处方信息

1 适应症和用法

1.1 切除的 ALK 阳性非小细胞肺癌（NSCLC）的辅助治疗

ALECENSA 适用于对经美国 FDA 批准的检查发现的间变性淋巴瘤激酶（ALK）阳性非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者在肿瘤切除术后进行辅助治疗 [参见剂量和用法 (2.1)]。

1.2 转移性 ALK 阳性 NSCLC 的治疗

ALECENSA 适用于经 FDA 批准的检查发现的 ALK 阳性转移性 NSCLC 成人患者的治疗 [请参见剂量和用法 (2.1)]。

2 剂量和用法

2.1 患者选择

根据肿瘤组织是否为 ALK 阳性，选择可切除肿瘤的患者使用 ALECENSA 辅助治疗 NSCLC [参见适应症和用法 (1.1) 和临床研究 (14.1)]。

根据肿瘤组织或血浆样本中存在 ALK 阳性，选择患者使用 ALECENSA 治疗转移性 NSCLC [参见适应症和用法 (1.2) 和临床研究 (14.2)]。如果在血浆样本中未检测到 ALK 重排，则在可行的情况下检测肿瘤组织。

有关 FDA 批准的对 NSCLC 检测 ALK 重排的检测信息，可浏览 <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

2.2 剂量和用法

ALECENSA 的推荐剂量信息见表 1。

表 1: ALECENSA 的推荐剂量和治疗持续时间

适应症	ALECENSA 的推荐剂量	持续时间
切除的 NSCLC	600 mg，口服，每日两次，随餐服用 [参见临床药理学(12.3)]	总共 2 年或直至疾病复发或出现无法耐受的毒性
转移性 NSCLC		直至疾病进展或出现无法耐受的毒性
<ul style="list-style-type: none">吞服整个胶囊，不要打开或溶解胶囊的内容物。如果在服用一剂 ALECENSA 后错过一剂或出现呕吐，则在预定时间服用下一剂。		

2.3 针对肝功能损伤的推荐剂量

对于严重肝功能损伤患者（Child-Pugh C），ALECENSA 的推荐剂量为 450 mg，口服每日两次 [参见特殊人群用药 (8.7) 和临床药理学 (12.3)]。

2.4 针对不良反应的剂量调整

ALECENSA 的减量时间表，参见表 2。

表2: ALECENSA 减量时间表

减量时间表	剂量水平
起始剂量	600 mg 口服, 每天两次
首次减量	450 mg 口服, 每天两次
第二次减量	300 mg 口服, 每天两次

如果患者无法耐受 300 mg 每日两次剂量, 则停药。

如果出现不良反应, ALECENSA 剂量调整建议, 参见表 3。

表 3: 针对不良反应的 ALECENSA 剂量调整

标准 ^a	ALECENSA 剂量调整
ALT 或 AST 升高超过 5 倍正常值上限 (ULN) 以及总胆红素小于或等于 2 倍 ULN	暂停给药, 直至恢复至基线水平或小于或等于 3 倍 ULN, 然后按照表 2 减少剂量后重新开始给药。
ALT 或 AST 升高大于 3 倍 ULN 以及在无胆汁淤积或溶血的情况下, 总胆红素升高大于 2 倍 ULN	永久停用 ALECENSA。
总胆红素升高大于 3 倍 ULN	暂停给药, 直至恢复至基线水平或小于或等于 1.5 倍 ULN, 然后按照表 2 减少剂量后重新开始给药。
治疗相关的任何级别的间质性肺病 (ILD) / 肺炎	永久停用 ALECENSA。
3 级肾损伤	暂停给药, 直至血清肌酐恢复至小于或等于 ULN 1.5 倍, 减少剂量后重新开始给药。
4 级肾损伤	永久停用 ALECENSA。
症状性心动过缓	暂停 ALECENSA, 直至恢复至无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上。 如果确定合并用药导致心动过缓, 并停用或调整了其剂量, 在恢复至无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上时, 以先前剂量重新开始 ALECENSA 给药。 如果确定非合并用药导致心动过缓, 或者如果未停用合并用药或调整剂量, 在恢复至无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上时, 减少剂量 (参见表 2) 后重新开始 ALECENSA 给药。
心动过缓 ^b (危及生命的后果, 需要紧急干预)	如果确定非合并用药导致心动过缓, 则永久停用 ALECENSA。 如果确定合并用药导致心动过缓, 并停用或调整了其剂量, 在恢复至无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上, 并根据临床指征频繁监测后, 减少剂量 (参见表 2) 后重新开始 ALECENSA 给药。如果复发, 则永久停用 ALECENSA。
CPK 升高大于 5 倍 ULN	暂停给药, 直至恢复至基线水平或至小于或等于 2.5 倍 ULN, 然后以相同剂量重新开始给药。

CPK 升高大于 10 倍 ULN 或第二次 CPK 升高大于 5 倍 ULN	暂停给药，直至恢复至基线水平或小于或等于 2.5 倍 ULN，然后按照表2减少剂量后重新开始给药。
溶血性贫血	如果怀疑溶血性贫血，暂停 ALECENSA。 缓解后，减少剂量后重新开始给药或永久停药。

^a ALT = 丙氨酸转氨酶；AST = 天冬氨酸转氨酶；ULN = 正常值上限；ILD = 间质性肺病；CPK = 肌酸磷酸激酶

^b 心率低于 60 次/分 (bpm)

3 剂型和剂量

150 mg 硬胶囊，白色，囊帽以黑色油墨印有“ALE”，囊体以黑色油墨印有“150 mg”。

4 禁忌症

无。

5 警告和注意事项

5.1 肝毒性

在接受 ALECENSA 治疗的患者中出现严重的肝毒性，包括药物引起的肝损伤。

在接受 ALECENSA 的患者的合并安全人群中 [参见不良反应 (6.1)]，41% 的患者出现肝毒性，≥3 级肝毒性的发生率为 8%。在 ALINA 研究中，接受 ALECENSA 治疗的患者中有 61% 出现肝毒性，≥3 级肝毒性的发生率为 4.7%。大多数 (136 例患者中的 72%) 转氨酶升高发生在治疗的前 3 个月。在合并安全人群中接受 ALECENSA 治疗的患者中有 3.6% 和 ALINA 研究中接受治疗的患者中有 1.6% 因肝毒性而停止治疗。

在合并安全人群中，在接受 ALECENSA 治疗的患者中，不到 1% 并发 ALT 或 AST 升高大于或等于 3 倍 ULN，总胆红素大于或等于 2 倍 ULN，而碱性磷酸酶正常。3 例 3–4 级 AST/ALT 升高的患者出现药物性肝损伤 (两个病例通过肝活检记录)。3 例 3-4 级 AST/ALT 升高的患者有药物性肝损伤 (2 例通过肝活检记录)。

在治疗的前 3 个月内，每 2 周监测一次肝功能 (包括 ALT、AST 和总胆红素) 检查，然后每月一次，以及根据临床指征，对于出现转氨酶和胆红素升高的患者更频繁地进行检查。根据药物不良反应的严重程度，暂停 ALECENSA，并按照表 3 所述减少剂量后重新开始给药或永久停用 ALECENSA [参见剂量和用法 (2.4)]。

5.2 间质性肺病 (ILD) /肺炎

在接受 ALECENSA 治疗的患者中出现 ILD/肺炎。

在合并安全人群中 [参见不良反应 (6.1)]，接受 ALECENSA 治疗的患者中有 1.3% 发生 ILD/肺炎，0.4% 的患者出现 3 级 ILD/肺炎。

合并安全人群中有 5 例患者 (0.9%) 因 ILD/肺炎停用 ALECENSA。3 级或更高级 ILD/肺炎的中位发病时间为 2.1 个月 (范围: 0.6 个月至 3.6 个月)。

如果任何患者出现呼吸系统症状加剧 (如呼吸困难、咳嗽和发热)，表明可能患有 ILD/肺炎，则及时调查 ILD/肺炎。确诊 ILD/肺炎的患者立即暂停 ALECENSA 治疗，如果未发现 ILD/肺炎的其他潜在原因，则永久停用 ALECENSA [参见剂量和用法 (2.4) 和不良反应 (6)]。

5.3 肾损伤

在接受 ALECENSA 治疗的患者中出现肾功能损伤，包括致命病例。

在合并安全人群中 [参见不良反应 (6.1)], 接受 ALECENSA 治疗的患者中有 12% 出现肾损伤, 其中 1.7% 的患者 ≥ 3 级, 其中 0.4% 为致死事件。 ≥ 3 级肾损伤的中位时间为 3.7 个月 (范围为 0.5 至 31.8 个月)。2.4% 的患者需要针对肾损伤进行剂量调整。

对于 4 级肾毒性, 永久停用 ALECENSA。因 3 级肾毒性暂停 ALECENSA, 直至恢复至小于或等于 1.5 倍 ULN, 减少剂量后重新开始给药 [参见剂量和用法 (2.4)]。

5.4 心动过缓

在接受 ALECENSA 治疗的患者中出现症状性心动过缓。

在合并安全人群中 [参见不良反应 (6.1)], 接受 ALECENSA 治疗的患者中有 11% 出现心动过缓。在接受 ALECENSA 治疗的 521 例患者中, 有 20% 的具有连续心电图 (ECG) 的患者在给药后心率低于 50 次/分 (bpm)。

定期监测心率和血压。如果是无症状性心动过缓, 则不需要调整剂量。如果发生不危及生命的症状性心动过缓, 暂停 ALECENSA, 直至恢复至无症状性心动过缓或心率为 60 bpm 或以上, 并评估已知会引起心动过缓的合并用药以及降压药。如果是合并用药所致, 则在恢复至无症状性心动过缓或根据临床指征频繁监测心率为 60 bpm 或以上时, 减少剂量后重新开始 ALECENSA 给药。

如果确定非合并用药引起心动过缓, 则永久停用 ALECENSA, 以防危及生命 [参见剂量和用法 (2.4)]。如果出现危及生命的心动过缓, 则永久停用 ALECENSA。

5.5 重度肌痛和肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高

在接受 ALECENSA 治疗的患者中出现重度肌痛和肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高。

在合并安全人群中 [参见不良反应 (6.1)], 在接受 ALECENSA 治疗的患者中, 有 31% 的患者出现肌痛 (包括肌肉和肌肉骨骼相关反应), 其中 0.8% 的患者 ≥ 3 级。2.1% 的患者需要针对肌痛进行剂量调整。

在合并安全人群中, 在 491 例有 CPK 实验室数据的患者中, 56% 接受 ALECENSA 治疗的患者出现 CPK 升高, 包括 6% 的患者 ≥ 3 级。 ≥ 3 级 CPK 升高的中位时间为 15 天 (四分之一范围 15 - 337 天)。5% 的患者针对 CPK 升高进行剂量调整。

在 ALINA 研究中, 在 128 例有 CPK 实验室数据的患者中, 有 77% 的患者出现 CPK 升高, 包括 6% 的 ≥ 3 级升高。

建议患者报告任何不明原因的肌肉疼痛、压痛或无力。在治疗的第一个月及根据报告症状的患者的临床指征, 每 2 周评估一次 CPK 水平。根据 CPK 升高的严重程度, 暂停 ALECENSA, 然后重新开始给药或减量 [参见剂量和用法 (2.4)]。

5.6 溶血性贫血

在接受 ALECENSA 治疗的患者中出现溶血性贫血。

ALECENSA 最初在上市后报告了溶血性贫血, 包括与直接抗人球蛋白试验 (DAT) 阴性结果相关的病例。随后在 ALINA 研究中收集了用于确定溶血性贫血的额外评估, 在接受 ALECENSA 治疗的患者中观察到 3.1% 出现溶血性贫血。如果怀疑溶血性贫血, 暂停 ALECENSA 并开始适当的实验室检查。如果确认溶血性贫血, 考虑在消退后以更低剂量重新开始给药或永久停用 ALECENSA [参见剂量和用法 (2.4)]。

5.7 胚胎-胎儿毒性

根据动物研究的结果及其作用机制, ALECENSA 对妊娠女性给药时可能会造成胎儿伤害。在器官形成期间对妊娠大鼠和兔口服给予艾乐替尼, 当母体毒性剂量暴露量约达到人体使用艾乐替尼 600 mg 每

天两次所观察到的暴露量的 2.7 倍时，导致胚胎-胎仔毒性和流产。告知妊娠女性和有生殖能力的女性对胎儿有潜在风险。

告知具有生殖能力的女性在 ALECENSA 治疗期间和末次给药后 5 周内采取有效的避孕措施 [参见特殊人群用药 (8.1 和 8.3) 和临床药理学 (12.1)]。

6 不良反应

以下不良反应在说明书的其他章节有更详细的讨论：

- 肝毒性 [参见警告和注意事项 (5.1)]
- 间质性肺病 (ILD) /肺炎 [参见警告和注意事项 (5.2)]
- 肾损伤 [参见警告和注意事项 (5.3)]
- 心动过缓 [参见警告和注意事项 (5.4)]
- 重度肌痛和肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高 [参见警告和注意事项 (5.5)]
- 溶血性贫血 [参见警告和注意事项 (5.6)]
- 胚胎-胎儿毒性 [参见警告和注意事项 (5.7)]

6.1 临床试验经验

由于临床试验是在不同的条件下进行的，所以在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物的临床试验中的不良反应率进行比较，并且可能不反映实践中观察到的不良反应率。

“警告与注意事项”中描述的合并安全人群反映了在 NP28761、NP28673 以及 ALEX 和 ALINA 研究中，533 例患者单次口服 600 毫克、每日两次 ALECENSA 的暴露量 [参见临床研究 (14)]。在接受 ALECENSA 治疗的 533 例患者中，75% 的患者暴露期为 6 个月或更长，64% 的患者暴露期为 1 年以上。在该合并安全人群中，最常见 ($\geq 20\%$) 的不良反应是肝毒性 (41%)、便秘 (39%)、疲劳 (36%)、肌痛 (31%)、水肿 (29%)、皮疹 (23%) 和咳嗽 (21%)。最常见 ($\geq 2\%$) 的 3 级或 4 级实验室异常是 CPK 升高 (6%)、血红蛋白降低 (4.4%)、ALT 升高 (4.2%)、胆红素升高 (4.0%) 和 AST 升高 (3.4%)。

切除的 ALK 阳性 NSCLC 的辅助治疗

ALINA 是一项多中心、开放标签、随机试验，用于辅助治疗切除的 ALK 阳性 NSCLC 患者 [参见临床研究 (14.1)]，进而对 ALECENSA 的安全性进行评估。在进行 DFS 分析时，ALECENSA 的中位暴露时间为 23.9 个月，铂类化疗的中位暴露时间为 2.1 个月。

接受 ALECENSA 治疗的患者中有 13% 发生严重不良反应；最常见的严重不良反应 ($\geq 1\%$) 是肺炎 (3.9%)、阑尾炎 (3.1%) 和急性心肌梗死 (1.6%)。5% 的患者因不良事件而永久停用 ALECENSA；导致治疗中断的最常见不良反应 ($\geq 1\%$) 是肺炎和肝毒性。

27% 的患者由于不良反应导致 ALECENSA 的剂量中断。需要中断剂量的 $\geq 2\%$ 的患者的不良反应包括肝毒性、血液 CPK 升高、COVID-19、肌痛、腹痛和肺炎。

26% 的患者由于不良反应导致 ALECENSA 剂量减少。需要减少剂量的 $\geq 2\%$ 的患者的不良反应包括肝毒性、血 CPK 升高、皮疹、心动过缓和肌痛。

表 4 和表 5 总结了在 ALINA 中观察到的常见不良反应和实验室异常。

表 4: ALINA 中接受 ALECENSA 治疗的患者的不良反应 (≥ 10%)

不良反应	ALECENSA N=128		化疗 N=120	
	所有分级 (%)	3-4 级 (%)	所有分级 (%)	3-4 级 (%)
肝胆系统疾病				
肝毒性 ^a	61	4.7*	13	0
胃肠道疾病				
便秘	42	0.8*	25	0.8*
腹痛 ^b	13	0	10	1.7*
腹泻 ^c	13	0.8*	9	1.7*
肌肉骨骼				
肌痛 ^d	34	0.8*	1.7	0
感染及侵染				
COVID-19	29	0	0.8	0
全身性疾病与给药部位各种反应				
疲劳 ^e	25	0.8*	28	4.2*
水肿 ^f	16	0	1.7	0
皮肤和皮下组织疾病				
皮疹 ^g	23	1.6*	10	0
呼吸系统疾病				
咳嗽 ^h	20	0.8*	3.3	0
呼吸困难 ⁱ	13	0.8*	2.5	0
肾功能				
肾功能损伤 ^j	16	0.8*	9	0
神经系统疾病				
味觉障碍 ^k	13	0	3.3	0
头痛	11	0	7	0
调查				
重量增加	13	0.8*	0.8	0
心脏疾病				
心动过缓 ^l	12	0	0	0

基于 NCI CTCAE v5.0

* 所有事件均为 3 级。

^a 包括丙氨酸转氨酶升高、天冬氨酸转氨酶升高、胆汁酸升高、结合胆红素增加、血胆红素升高、非结合血胆红素增加、 γ -谷氨酰转移酶升高、肝毒性、高胆红素血症、肝功能检查增加、眼黄疸升高、转氨酶升高。

^b 包括腹部不适、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部压痛、上腹不适和胃肠道疼痛。

^c 包括结肠炎和腹泻。

^d 包括肌肉疲劳、肌肉无力、肌肉骨骼性胸痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛。

^e 包括虚弱和疲劳。

^f 包括水肿、面部水肿、局部水肿、外周水肿、面部肿胀、外周肿胀。

^g 包括痤疮样皮炎、大疱性皮炎、药疹、湿疹、皮疹、红斑性皮疹、斑丘疹、丘疹、脂溢性皮炎、荨麻疹和干皮病。

^h 包括咳嗽和咳痰。

ⁱ 包括呼吸困难和劳力性呼吸困难。

^j 包括氮质血症、血肌酐升高、肾肌酐清除率降低、肾小球滤过率降低、高肌酐血症、肾功能损害和肾功能衰竭。

^k 包括味觉障碍和味觉疾病。

^l 包括心动过缓和窦性心动过缓。

在 ALINA 中接受 ALECENSA 治疗的患者中，<10% 的患者的有临床意义的不良反应：恶心（8%），呕吐（7%），视力障碍（4.7%；包括视力模糊，视力下降和光幻），口腔炎（4.7%；包括口腔炎和口腔溃疡），光敏反应（3.9%）和肺炎（2.3%）。

表 5：在 ALINA 中接受 ALECENSA 治疗的患者中，≥20% 的患者的实验室值相对于基线的恶化情况

参数	ALECENSA N=128		化疗 N=120	
	所有分级 (%)	3-4 级 (%)	所有分级 (%)	3-4 级 (%)
生化				
CPK 升高	77	8	8	1.7*
AST 升高	75	0.8*	25	0
胆红素升高	68	2.3*	4.2	0
碱性磷酸酶升高	64	0	14	0
ALT 升高	57	2.3*	28	0
肌酐升高	41	0	23	0
尿酸升高	30	0	19	0
血液学				
血红蛋白降低	69	0	67	0.8*

基于 NCI CTCAE v5.0

*所有事件均为 3 级

既往未经治疗的转移性 *ALK* 阳性 *NSCLC*

在 ALEX 研究的 152 例 *ALK* 阳性 *NSCLC* 患者中评估了 ALECENSA 的安全性。ALECENSA 暴露的中位持续时间为 17.9 个月。ALEX 研究人群 (n = 303) 的患者特征为：中位年龄 56 岁、年龄小于 65 (77%)、女性 (56%)、高加索人 (50%)、亚裔 (46%)、腺癌组织学 (92%)、从不吸烟者 (63%)、ECOG PS 0 或 1 (93%)。

28% 接受 ALECENSA 治疗的患者发生严重不良反应；接受 ALECENSA 治疗的患者中有 2% 或以上的患者报告的严重不良反应为肺炎 (4.6%) 和肾损伤 (3.9%)。ALECENSA 组 41% 的患者报告了 ≥3 级不良事件。在接受 ALECENSA 治疗的患者中，有 3.3% 发生致死性不良反应；其中肾损伤 (2 例患者)、猝死、心脏骤停和肺炎 (各 1 例患者)。11% 的患者因发生不良反应永久停用 ALECENSA。1%或以上患者发生导致停用 ALECENSA 的药物不良反应为肾损伤 (2.0%)、高胆红素血症 (1.3%)、ALT 升高 (1.3%) 和 AST 升高 (1.3%)。20% 的患者由于不良反应而中断 ALECENSA。需要中断剂量的 >2% 的患者的不良反应包括 ALT 升高、肺炎。17% 的患者由于不良反应而减少 ALECENSA 剂量。需要减少剂量的 >2% 的患者的不良反应包括高胆红素血症、AST 升高和 ALT 升高。

表6和表7总结了在 ALEX 中观察到的常见不良反应和实验室异常。

表 6: ALEX 中接受 ALECENSA 治疗的患者的药物不良反应（所有 NCI CTCAE 分级均 > 10%，或 3-4 级 ≥2%）

不良反应	ALECENSA N=152		克唑替尼 N=151	
	所有分级 (%)	3-4 级 (%)	所有分级 (%)	3-4 级 (%)
胃肠道				
便秘	34	0	33	0
恶心	14	0.7	48	3.3
腹泻	12	0	45	2.0
全身性				
疲劳 ^a	26	1.3	23	0.7
水肿 ^b	22	0.7	34	0.7
肌肉骨骼				
肌痛 ^c	23	0	4.0	0
皮肤				
皮疹 ^d	15	0.7	13	0
心脏				
心动过缓 ^e	11	0	15	0
肾脏				
肾损伤 ^f	12	3.9*	0	0

NCI CTCAE = 美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准；MedDRA = 监管活动医学词典；SOC = 系统器官分类。

^a 包括疲劳和乏力。

^b 包括外周水肿、水肿、眼睑水肿、局部水肿和面部水肿。

^c 包括肌痛和肌肉骨骼疼痛。

^d 包括皮疹、斑丘疹、痤疮样皮炎、红斑、全身性皮疹、斑疹、丘疹、剥脱性皮疹和瘙痒性皮疹。

^e 包括报告的心动过缓和窦性心动过缓病例，但未基于连续心电图评估。

^f 包括血肌酐升高、肾肌酐清除率下降、肾小球滤过率下降和急性肾损伤。

* 包括 2 例 5 级事件。

在接受 ALECENSA 治疗的患者中观察到以下其他有临床意义的药物不良反应：体重增加（9.9%）、呕吐（7%）、光敏反应（5.3%），视力障碍（4.6%；包括视力模糊、视力障碍、玻璃体飞蚊症降低视力和复视）、口腔炎（3.3%）、味觉障碍（3.3%；包括味觉减退）、间质性肺病（1.3%）和药物性肝损伤（1.3%）。

表 7: ALEX 中 >10% 的患者的实验室值的变差情况

参数	ALECENSA N= 152		克唑替尼 N=151	
	所有分级 (%)	3-4 级 (%)	所有分级 (%)	3-4 级 (%)
生化				
高胆红素血症 ^a	54	5	4.7	0
AST 升高 ^b	50	6	56	11
碱性磷酸酶升高 ^c	50	0	44	0
ALT 升高 ^c	40	6	62	16
肌酐升高 ^{c,d}	38	4.1	23	0.7
CPK 升高 ^e	37	2.8	52	1.4
低钙血症 ^a	29	0	61	1.4
高血糖 ^f	22	2.2	19	2.3
低钠血症 ^g	18	6	20	4.1
低钾血症 ^c	17	2	12	0.7
低蛋白血症 ^h	14	0	57	3.4
高钾血症 ^c	12	1.4	16	1.4
低磷血症 ⁱ	9	1.4	25	2.7
γ-谷氨酰转氨酶升高 ^j	7	0.7	39	4.1
血液学				
贫血 ^c	62	7	36	0.7
淋巴细胞减少症 ^a	14	1.4	34	4.1
中性粒细胞减少症 ^c	14	0	36	7

注：基于美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准第 4.03 版。

排除无基线后实验室评估的患者。

^a 艾乐替尼组, n = 147 (其中 1 例患者的基线值缺失), 克唑替尼组 n = 148。

^b 艾乐替尼组, n = 147 (其中 2 例患者的基线值缺失), 克唑替尼组 n = 148。

^c 艾乐替尼组 n = 147, 克唑替尼组 n = 148。

^d 仅基于 ULN 定义的肌酐升高患者。

^e 艾乐替尼组, n = 143 (其中 14 例患者的基线值缺失), 克唑替尼组 n = 143 (其中 13 例患者的基线值缺失)。

^f 艾乐替尼组, n = 134 (其中 18 例患者的基线值缺失), 克唑替尼组 n = 131 (其中 8 例患者的基线值缺失)。

^g 艾乐替尼组, n = 147, 克唑替尼组 n = 148 (其中 1 例患者的基线值缺失)。

^h 艾乐替尼组, n = 146 (其中 1 例患者的基线值缺失), 克唑替尼组 n = 148 (其中 1 例患者的基线值缺失)。

ⁱ 艾乐替尼组, n = 145 (其中 2 例患者的基线值缺失), 克唑替尼组 n = 148 (其中 4 例患者的基线值缺失)。

^j 艾乐替尼组, n = 143 (其中 4 例患者的基线值缺失), n = 148 (其中 5 例患者的基线值缺失)。

既往接受克唑替尼治疗的转移性 ALK 阳性 NSCLC

在 NP28761 和 NP28673 两项临床试验中, 对 253 例使用 ALECENSA 治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者进行了 ALECENSA 的安全性评估。ALECENSA 暴露的中位持续时间为 9.3 个月。169 例患者 (67%) 接受 ALECENSA 治疗超过 6 个月, 100 例患者 (40%) 接受 ALECENSA 超过一年。人群特征包括: 中位年龄 53 岁、年龄小于 65 (86%)、女性 (55%)、高加索人 (74%)、亚裔 (18%)、NSCLC 腺癌组织学 (96%)、从未吸烟或曾吸烟者 (98%)、ECOG 体能状态 (PS) 0 或 1 (91%) 以及既往化疗 (78%)。

19% 的患者发生严重不良反应; 最常报告的严重不良反应为肺栓塞 (1.2%)、呼吸困难 (1.2%) 和高胆红素血症 (1.2%)。2.8% 的患者发生致死性不良反应, 包括出血 (0.8%)、肠穿孔 (0.4%)、呼吸困难 (0.4%)、肺栓塞 (0.4%) 和心内膜炎 (0.4%)。6% 的患者因不良反应永久停用 ALECENSA。导致永久停药的最常见不良反应为高胆红素血症 (1.6%)、ALT 水平升高 (1.6%) 和 AST 水平升高

(1.2%)。总体而言，在以推荐剂量开始治疗的患者中，有 23% 需要至少一次减少剂量。至首次减量的中位时间为 48 天。导致剂量减少或中断的最常见不良反应为胆红素升高 (6%)、CPK 升高 (4.3%)、ALT 升高 (4.0%)、AST 升高 (2.8%) 和呕吐 (2.8%)。

表8和9总结了研究 NP28761 和 NP28673 中观察到的常见不良反应和实验室异常。

表 8: 研究 NP28761 和 NP28673 中 $\geq 10\%$ (所有分级) 或 $\geq 2\%$ (3–4 级) 患者的不良反应

不良反应	ALECENSA N=253	
	所有分级 (%)	3–4 级 (%) [*]
疲劳 ^a	41	1.2
便秘	34	0
水肿 ^b	30	0.8
肌痛 ^c	29	1.2
咳嗽	19	0
皮疹 ^d	18	0.4
恶心	18	0
头痛	17	0.8
腹泻	16	1.2
呼吸困难	16	3.6 ^e
背痛	12	0
呕吐	12	0.4
体重增加	11	0.4
视觉异常 ^f	10	0

^{*} 根据不良事件通用术语标准 (CTCAE) 第 4.0 版

^a 包括疲劳和乏力。

^b 包括外周水肿、水肿、全身水肿、眼睑水肿和眶周水肿。

^c 包括肌痛和肌肉骨骼疼痛。

^d 包括皮疹、斑丘疹、痤疮样皮炎、红斑、全身性皮疹、丘疹、瘙痒性皮疹和黄斑疹。

^e 包括 1 例 5 级事件。

^f 包括视力模糊、玻璃体飞蚊症、视力受损、视力下降、视疲劳和复视。

在研究 NP28761 和 NP28673 中，其他具有临床意义的药物不良反应是光敏反应，占接受 ALECENSA 的患者的 9.9%。建议患者避免日晒和使用广谱防晒霜。2 级光敏反应的发生率为 0.4%；其余事件的严重程度为 1 级。

表 9：研究 NP28761 和 NP28673 中 > 20% 患者发生治疗中出现的实验室检查值变差

参数	ALECENSA N=250	
	所有分级 (%)	3-4 级 (%)*
生化		
AST 升高	51	3.6
碱性磷酸酶升高	47	1.2
CPK 升高 ^a	43	4.6
高胆红素血症	39	2.4
高血糖 ^b	36	2.0
ALT 升高	34	4.8
低钙血症	32	0.4
低钾血症	29	4.0
肌酐升高 ^c	28	0
低磷血症	21	2.8
低钠血症	20	2.0
血液学		
贫血	56	2.0
淋巴细胞减少症 ^d	22	4.6

* 根据 CTCAE 第 4.0 版

^a 对于 CPK, n = 218 (其中 91 例患者的基线值缺失)。

^b 对于空腹血糖, n = 152 (其中 5 例患者的基线值缺失)。

^c 仅基于 ULN 定义的肌酐升高患者。

^d 对于淋巴细胞, n = 217 (其中 5 例患者的基线值缺失)。

8 特殊人群用药

8.1 妊娠期

风险总结

根据动物研究结果及其作用机制, ALECENSA 对孕妇给药时可能会造成胎儿伤害 [参见临床药理学 (12.1)]。目前尚无妊娠女性使用 ALECENSA 的数据。

在器官形成期间对妊娠大鼠和兔经口灌胃给予艾乐替尼, 当母体毒性剂量暴露量约为人体接受艾乐替尼 600 mg 每天两次的暴露量的 2.7 倍时, 导致胚胎-胎仔毒性和流产 (参见数据)。告知妊娠女性对胎儿有潜在风险。在美国一般人群中, 临床公认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为 2% 至 4% 和 15% 至 20%。

数据

动物数据

在一项初步兔胚胎-胎仔研究中, 在器官形成期间经口灌胃给予艾乐替尼, 在母体毒性剂量为 27 mg/kg/天 (约为人体每天两次接受艾乐替尼 600 mg 每天两次治疗估计曲线下面积 (AUC_{0-24h,ss}) 的 2.9 倍) 时导致 6 只妊娠兔中的 3 只流产或完全胚胎-胎仔死亡。该组其余三只妊娠兔几乎没有活胎, 胎仔和胎盘重量减轻, 且出现食管后锁骨下动脉。在一项大鼠初步胚胎-胎仔发育研究中, 器官形成期间以 27 mg/kg/天 (约为人体每天两次接受艾乐替尼 600 mg 每天两次治疗估计 AUC_{0-24h,ss} 的 4.5 倍) 剂量给药, 导致所有妊娠大鼠的一窝幼崽完全死亡。剂量大于或等于 9 mg/kg/天 (约为人体每天两次接受艾乐替尼 600 mg 每天两次治疗估计人体 AUC_{0-24h,ss} 的 2.7 倍), 导致母体毒性, 以及发育毒性, 包括胎仔体重减轻、输尿管扩张、胸腺索、小心室和室壁薄, 以及骶骨和尾椎数量减少。

8.2 哺乳期

风险总结

目前尚无有关人乳中艾乐替尼或其代谢物、艾乐替尼对母乳喂养婴儿的影响或其对乳汁生成影响的数据。由于艾乐替尼对母乳喂养婴儿有潜在的严重不良反应，建议哺乳期女性在 ALECENSA 治疗期间以及末次给药后 1 周内不要哺乳。

8.3 有生殖能力的女性和男性

孕妇使用 ALECENSA 会造成胎儿伤害 [参见特殊人群用药 (8.1)]。

妊娠试验

在开始使用 ALECENSA 之前，验证具有生殖潜力的女性的妊娠状态 [参见特殊人群用药 (8.1)]。

避孕

女性

告知具有生殖能力的女性在 ALECENSA 治疗期间和末次给药后 5 周内采取有效的避孕措施 [参见特殊人群用药 (8.1)]。

男性

基于遗传毒性发现，建议具有生殖能力女性伴侣的男性在 ALECENSA 治疗期间和末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施 [参见非临床毒理学 (13.1)]。

8.4 儿童用药

ALECENSA 在儿童患者中的安全性和有效性尚不明确。

动物数据

尚未使用艾乐替尼进行幼龄动物研究。在一般毒理学研究中，大鼠接受艾乐替尼剂量的治疗，暴露量大于或等于人体接受艾乐替尼 600 mg 每天两次时的约 4.5 倍，导致牙齿和骨骼生长的变化。牙齿表现包括变色和牙齿大小的改变，以及成釉细胞和皮牙质细胞层的组织病理学破坏。还有小梁骨减少和股骨和胸骨中破骨细胞活性增加。

8.5 老年用药

在 NP28761、NP28673、ALEX 和 ALINA 研究的 533 例患者中，有 19% 的年龄在 65 岁及以上（3.2% 为 75 岁及以上）。根据年龄，没有观察到有效性的总体差异。探索性分析表明，与 65 岁以下的患者相比，65 岁或以上患者的严重不良事件发生率更高（38% 对比 25%），导致治疗中断（18% 对比 6%）和剂量调整（48% 对比 35%）的不良事件更频繁。

8.6 肾损伤

对于轻度或中度肾损伤患者，不建议调整剂量。ALECENSA 在重度肾损伤（肌酐清除率低于 30 mL/分）或终末期肾病患者中的安全性尚未研究 [参见临床药理学 (12.3)]。

8.7 肝损伤

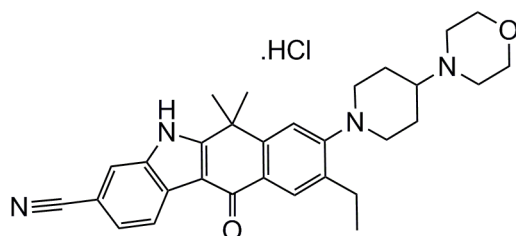
对于轻度（Child-Pugh A）或中度（Child-Pugh B）肝损伤患者，不建议调整剂量。在重度肝损伤（Child-Pugh C 级）患者中，存在艾乐替尼的暴露量增加。在重度肝损伤（Child-Pugh C）患者中，ALECENSA 的推荐剂量为 450 mg 口服，每天两次 [参见剂量和用法 (2.3) 和临床药理学 (12.3)]。

10 用药过量

没有用药过量的经验。ALECENSA 用药过量没有特定解毒剂。艾乐替尼及其主要活性代谢物 M4 与血浆蛋白的结合 > 99%；因此，血液透析可能对用药过量无效。

11 性状

ALECENSA（艾乐替尼）是一种口服激酶抑制剂。艾乐替尼的分子式为 $C_{30}H_{34}N^4O_2 \cdot HCl$ 。分子量为 482.62 g/mol（游离碱形式）和 519.08 g/mol（盐酸盐）。艾乐替尼的化学名称为 9-乙基-6, 6-二甲基-8-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]-11-氧代-6, 11-二氢-5H-苯并[b]咪唑-3-盐酸甲腈。艾乐替尼的化学结构如下所示：



盐酸艾乐替尼是一种白色至黄白色粉末或带有块状的粉末，pKa 7.05（碱基）。

ALECENSA 为硬胶囊，含 150 mg 艾乐替尼（相当于 161.33 mg 盐酸艾乐替尼）和以下非活性成分：乳糖一水合物、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁和羧甲基纤维素钙。胶囊壳含有羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、二氧化钛、玉米淀粉和巴西棕榈蜡。印刷油墨含有红色氧化铁（E172）、黄色氧化铁（E172）、FD 和 C 蓝色 2 号铝色淀（E132）、巴西棕榈蜡、白虫胶和甘油单油酸酯。

12 临床药理学

12.1 作用机制

艾乐替尼是一种靶向 ALK 和 RET 的酪氨酸激酶抑制剂。在非临床研究中，艾乐替尼抑制了 ALK 磷酸化和 ALK 介导的下游信号传导蛋白 STAT3 和 AKT 的激活，并降低了在携带 ALK 融合、扩增或激活突变的多种细胞系中的肿瘤细胞活性。艾乐替尼的主要活性代谢物 M4 表现出相似的体外效力和活性。

艾乐替尼和 M4 对 ALK 酶多种突变形式表现出体外和体内活性，包括在使用克唑替尼后出现进展的患者的 NSCLC 肿瘤中发现的一些突变。

在植入携带 ALK 融合肿瘤的小鼠模型中，给予艾乐替尼获得抗肿瘤活性和生存期延长，包括在颅内植入 ALK 驱动肿瘤细胞系的小鼠模型。

12.2 药效学

心脏电生理学

在临床研究中，对 221 例接受 ALECENSA 600 mg 每天两次的患者评估了艾乐替尼延长 QT 间期的能力。ALECENSA 未延长 Qtc（按心率校正的 QT）间期，以至于达到任何临床相关程度。1 例患者的基线后最大 QTcF 值大于 500 ms，1 例患者的 QTcF 相对于基线的最大变化大于 60 ms。

12.3 药代动力学

在 ALK 阳性 NSCLC 患者和健康受试者中评估了艾乐替尼及其主要活性代谢物 M4 的药代动力学特征。

在 ALK 阳性 NSCLC 患者中，艾乐替尼稳态最大浓度 ($C_{max,ss}$) 几何平均值 (变异系数 %) 为 665 ng/mL (44%)，M4 为 246 ng/mL (45%)，峰谷浓度比为 1.2。艾乐替尼 0 至 12 小时稳态曲线下面积 ($AUC_{0-12h,ss}$) 几何平均值为 7,430 ng*h/mL (46%)，M4 为 2,810 ng*h/mL (46%)。在进食状态下，在 460 mg 至 900 mg 的剂量范围内 (即已获批推荐剂量的 0.75 至 1.5 倍)，艾乐替尼暴露量与剂量成比例。艾乐替尼和 M4 在第 7 天达到稳态浓度。艾乐替尼和 M4 的几何平均蓄积约为 6 倍。

吸收

在 ALK 阳性 NSCLC 患者进食状态下，ALECENSA 600 mg 每天两次给药后 4 小时，艾乐替尼达到最大浓度。

在进食状态下，艾乐替尼的绝对生物利用度为 37% (90% CI : 34%, 40%)。

单次口服 600 mg ALECENSA 后，高脂肪、高热量膳食使艾乐替尼和 M4 的联合暴露量 (AUC_{0-inf}) 增加了 3.1 倍 (90% CI : 2.7, 3.6)。

分布

艾乐替尼的表观分布容积为 4,016 L，M4 的表观分布容积为 10,093 L。

艾乐替尼和 M4 与人血浆蛋白的结合大于 99%，与药物浓度无关。

ALK 阳性 NSCLC 患者脑脊液中的艾乐替尼浓度近似于估计的血浆中艾乐替尼游离浓度。

体外研究表明，艾乐替尼不是 P-糖蛋白 (P-gp) 底物，但 M4 是 P-gp 底物。艾乐替尼和 M4 不是乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、有机阴离子转运多肽 (OATP) 1B1 或 OATP1B3 的底物。

消除

艾乐替尼的表观清除率 (CL/F) 为 81.9 L/小时，M4 为 217 L/小时。在 ALK 阳性 NSCLC 患者中，艾乐替尼的消除半衰期几何平均值为 33 小时，M4 的消除半衰期几何平均值为 31 小时。

代谢

艾乐替尼由 CYP3A4 代谢为其主要活性代谢物 M4。稳态下的代谢物几何平均值/母体暴露量比值为 0.40。M4 随后通过 CYP3A4 代谢。艾乐替尼和 M4 是血浆中的主要循环部分，占总放射性的 76%。

排泄

在餐后状态下单次口服放射性标记的艾乐替尼后，98% 的放射性物质经粪便排泄。84% 的剂量以原形艾乐替尼经粪便排泄，6% 的剂量以 M4 排泄。尿液中放射性物质排泄量低于所给予的放射性标记的艾乐替尼剂量的 0.5%。

特殊人群

年龄 (21 至 83 岁)、体重 (38 至 128 kg)、轻度肝损伤 (总胆红素 \leq ULN 且 AST $>$ ULN 或总胆红素 1 至 $\leq 1.5 \times$ ULN 和 AST 任何值)、轻度至中度肾损伤 (肌酐清除率 30 至 89 mL/分)、人种 (高加索人、亚裔和其他) 和性别对艾乐替尼和 M4 的全身暴露量无临床上有意义的影响。尚未在重度肾损伤 (肌酐清除率 $<$ 30 mL/分) 或终末期肾病患者中研究艾乐替尼的药代动力学。

肝损伤：单次口服 300 mg ALECENSA 后，艾乐替尼和 M4 的合并 AUC_{inf} 几何平均值比 [90% 置信区间] 与肝功能正常受试者相比，中度肝损伤 (Child-Pugh B) 受试者为 1.36 [0.947, 1.96]，重度肝损伤 (Child-Pugh C) 受试者为 1.76 [0.984, 3.15]。艾乐替尼和 M4 联合 C_{max} 在三组中相当。对于

轻度或中度肝损伤患者，不建议调整剂量。在重度肝损伤患者中，ALECENSA 的推荐剂量为 450 mg 口服，每天两次 [参见剂量和用法 (2.3) 和特殊人群用药 (8.7)]。

药物相互作用

其他药物对艾乐替尼的影响

ALECENSA 与强效 CYP3A 抑制剂（泊沙康唑）、强效 CYP3A 诱导剂（利福平）或抑酸剂（艾司奥美拉唑）合用后，在临床研究中未观察到对艾乐替尼和 M4 的联合暴露量有临床意义的影响。

艾乐替尼对其他药物的影响

与 ALECENSA 合用后，预期对咪达唑仑（敏感 CYP3A 底物）或瑞格列奈（敏感 CYP2C8 底物）暴露量无临床上有意义的影响。

体外研究表明，艾乐替尼和 M4 不抑制 CYP1A2、2B6、2C9、2C19 或 2D6。

体外研究表明，艾乐替尼和 M4 抑制 P-gp 和 BCRP。艾乐替尼在体外不抑制 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 或 OCT2 转运活性。

13 非临床毒理学

13.1 致癌、诱变、生殖能力损害

尚未开展艾乐替尼致癌作用研究。

在细菌回复突变（Ames）试验中，艾乐替尼没有体外致突变性，但在大鼠骨髓微核试验中，微核数量增加呈阳性。微核诱导的机制是染色体分离异常（非整倍体性），而不是对染色体的致破作用。

尚未进行动物研究来评估艾乐替尼对生殖力的影响。在大鼠和猴中进行的一般毒理学研究中，未观察到对雄性和雌性生殖器官的不良影响。

14 临床研究

14.1 切除的 ALK 阳性 NSCLC 的辅助治疗

一项全球性随机开放标签临床试验（ALINA: NCT03456076）评估了 ALECENSA 对肿瘤完全切除后 ALK 阳性 NSCLC 患者辅助治疗的疗效。根据国际癌症控制联盟/美国癌症联合委员会（UICC/AJCC）分期系统第 7 版，符合条件的患者必须患有可切除的 ALK 阳性 NSCLC，IB 期（肿瘤 ≥ 4 cm） - IIIA。通过本地进行的 FDA 批准的 ALK 检查或集中执行的 VENTANA ALK (D5F3) CDx 测定来鉴定 ALK 重排。

随机化按种族（亚裔和其他种族）和疾病分期（IB 与 II 与 IIIA）分层。患者被随机分配（1:1）接受每日两次口服 ALECENSA 600 mg，或在肿瘤切除后接受铂类化疗。ALECENSA 治疗持续 2 年，或直至疾病复发或出现无法耐受的毒性。根据以下方案之一，静脉注射铂类化疗 4 个周期，每个周期持续 21 天：

- 第 1 天顺铂 75 mg/m² 加上第 1 天和第 8 天长春瑞滨 25 mg/m²
- 第 1 天顺铂 75 mg/m² 加上第 1 天和第 8 天吉西他滨 1250 mg/m²
- 第 1 天顺铂 75 mg/m² 加上第 1 天培美曲塞 500 mg/m²

如果对顺铂方案不耐受，则在上述组合中以 AUC 5 mg/mL/min 或 6 mg/mL/min 的剂量给予卡铂代替顺铂。

研究者评估的主要疗效结局指标是 II-III A 期 NSCLC 患者的无病生存期（DFS）和 IB III A 期（意向治疗 [ITT] 人群）患者的 DFS。DFS 定义为从随机分组之日到发生以下任一情况之日的日期：首次记录到的疾病复发、新的原发性 NSCLC 或因任何原因死亡，以先发生者为准。另一个疗效结局指标是 ITT 人群的总生存期（OS）。

共有 257 例患者被随机分配到 ALECENSA（N=130）或化疗组（N=127）。中位年龄为 56 岁（范围：26 至 87 岁），24% ≥ 65 岁，52% 为女性，56% 为亚裔，42% 为白人，0.4% 为黑人或非裔美国人，2.3% 为种族未知；0.4% 为西班牙裔或拉丁裔；60% 从不吸烟，53% 的 ECOG PS 为 0, 10% 的患者为 IB 期，35% 为 II 期，55% 为 III A 期疾病。

在 ALINA 中，与接受化疗的患者相比，接受 ALECENSA 治疗的患者的 DFS 有统计学上的显著改善。在 DFS 分析时，OS 数据尚不成熟，ITT 人群中报告了 2.3% 的死亡。

ALINA 的疗效结果在表 10 和图 1 中总结。

表 10：研究者在 ALINA 中评估的 DFS 结果

疗效参数	II-III A 期人群		ITT 人群	
	ALECENSA N=116	化疗 N=115	ALECENSA N=130	化疗 N=127
DFS 事件 (%)	14 (12)	45 (39)	15 (12)	50 (39)
疾病复发率 (%)	14 (12)	44 (38)	15 (12)	49 (38)
死亡	0	1 (0.9)	0	1 (0.8)
中位数 DFS, 月 (95% CI) ^a	NR (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)	NR (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
风险比 (95% CI) ^b	0.24 (0.13, 0.45)		0.24 (0.13, 0.43)	
p 值 ^c	<0.0001		<0.0001	

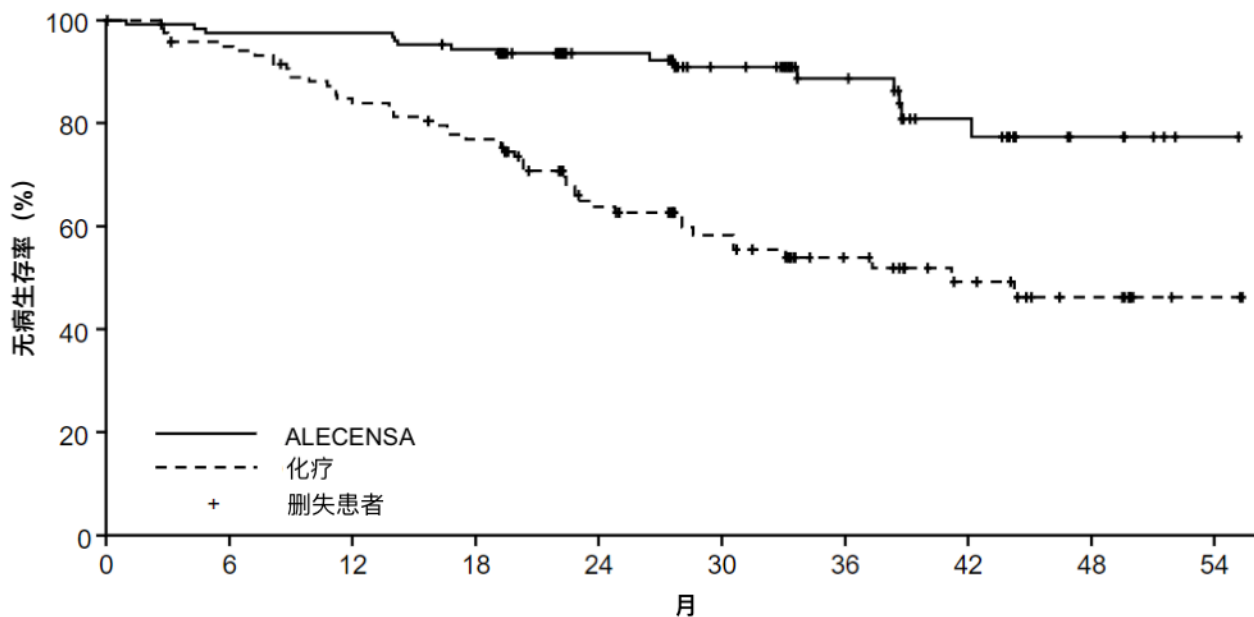
DFS = 无病生存期；ITT = 意向治疗；CI = 置信区间；NR = 未达到；NE = 不可估计。

^a Kaplan-Meier 方法。

^b分层 Cox 模型，在 II-III A 期按种族（亚裔与其他种族）分层，在 ITT 中按种族（亚裔与其他种族）和肿瘤分期（IB 期与 II 期与 III A 期）分层。

^c分层对数秩检查在 II-III A 期按种族（亚裔与其他种族）分层，在 ITT 中按种族（亚裔与其他种族）和肿瘤分期（IB 期与 II 期与 III A 期）分层。

图 1: ALINA 中研究者评估的 DFS (ITT 人群) 的 Kaplan-Meier 曲线



风险患者	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
ALECENSA	130	123	123	118	74	55	39	22	10	3
化疗	127	112	98	89	55	41	27	18	11	2

在对复发部位的探索性分析中，疾病复发时脑部受累的患者比例为 ALECENSA 组 4 例（3.1%），化疗组 14 例（11%）。

14.2 转移性 ALK 阳性 NSCLC 的治疗

既往未经治疗的转移性 ALK 阳性 NSCLC

在一项开放标签、随机、活性对照、多中心研究（ALEX: NCT02075840）中明确了 ALECENSA 用于治疗既往未接受过转移性疾病全身治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效。根据 VENTANA ALK (D5F3) CDx 测定，要求患者有 ECOG 体能状态为 0-2、ALK 阳性 NSCLC。有接受治疗或未经治疗的中枢神经系统（CNS）转移（包括软脑膜转移）的、神经系统稳定的患者符合资格；因 CNS 转移而出现神经系统体征和症状的患者必须在入组前至少 14 天完成全脑放疗或伽马刀照射，且临床稳定。基线 QTc >470 ms 的患者不符合资格。

患者按 1:1 的比例随机分配接受口服 ALECENSA 600 mg 每天两次或口服克唑替尼 250 mg 每天两次。随机分配按 ECOG 体能状态（0/1 或 2）、种族（亚裔或其他种族）以及基线时存在或不存在 CNS 转移进行分层。两组治疗持续至疾病进展或出现无法耐受的毒性。主要疗效结局指标是由研究者根据实体瘤疗效评价标准（RECIST）第 1.1 版评估确定的无进展生存期（PFS）。其他疗效结局指标为独立审查委员会（IRC）确定的 PFS、由 IRC 根据 RECIST 第 1.1 版确定的至 CNS 进展时间、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DOR）和 OS。其他探索性结局指标是 IRC 在基线时有 CNS 转移的患者中的 CNS 客观缓解率（CNS-ORR）和 CNS 缓解持续时间（CNS-DOR）。

共有 303 例患者被随机分配接受 ALECENSA（n = 152）或克唑替尼（n = 151）。研究人群的人口统计学特征为 56% 女性，中位年龄 56 岁（范围：18 至 91 岁），50% 高加索人，46% 亚裔，1% 黑

人，3%其他种族。大多数患者有腺癌（92%），从不吸烟者（63%）。40%（n = 122）的患者存在 CNS 转移：其中 43 例患者有 IRC 确定的可测量 CNS 病变。ALEX 研究显示 PFS 显著改善。IRC 评估的至特定原因 CNS 进展的时间也显著改善；与克唑替尼组（45%）相比，ALECENSA 组（12%）CNS 首个部位疾病进展（单独或与全身性进展同步）的发生率较低。表 11 和图 2 总结了 ALEX 的疗效结果。

表 11：根据 IRC 评估的 ALEX 疗效结果

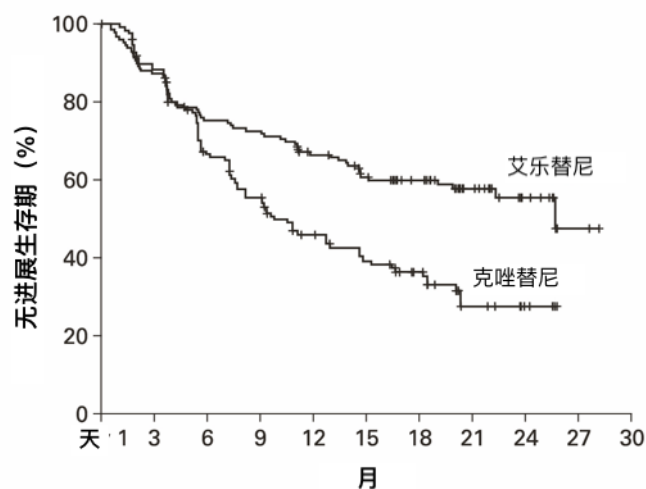
	ALECENSA N=152	克唑替尼 N=151
无进展生存期		
事件数量 (%)	63 (41%)	92 (61%)
疾病进展 (%)	51 (34%)	82 (54%)
死亡 (%)	12 (8%)	10 (7%)
中位数 (月) (95% CI)	25.7 (19.9, NE)	10.4 (7.7, 14.6)
风险比 (95% CI) ^a	0.53 (0.38, 0.73)	
P 值 ^b	< 0.0001	
总缓解率		
总缓解率 % (95% CI) ^c	79% (72, 85)	72% (64, 79)
P 值 ^d	0.1652	
完全缓解 %	13%	6%
部分缓解 %	66%	66%
缓解持续时间		
缓解者人数	n=120	n=109
缓解持续时间 ≥6 个月	82%	57%
缓解持续时间 ≥12 个月	64%	36%
缓解持续时间 ≥18 个月	37%	14%

CNS：中枢神经系统，ORR：总缓解率，IRC：独立审查委员会，CI：置信区间，NE：不可估计。

^{a、b、d} 按种族（亚裔或其他种族）和基线时 CNS 转移情况（是或否）分层，分别进行 Cox 模型、对数秩检验和 Cochran Mantel-Haenszel 检验。

^c Clopper 和 Pearson 精确二项式 95% 置信区间。

图 2: ALEX 中无进展生存期 (IRC) 的 Kaplan-Meier 曲线



风险数量	天 1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
克唑替尼	151	128	92	74	57	46	33	12	4		
艾乐替尼	152	132	112	108	95	83	69	35	15	2	

由研究者评估确定的 PFS 结果 (HR = 0.48 [95% CI: 0.35-0.66], 分层对数秩 $p < 0.0001$) 与 IRC 观察到的结果相似。在数据截止点时, 总生存期数据不成熟。

表 12 总结了在基线时有可测量 CNS 病灶的患者中 CNS 缓解率的预先指定探索性分析的结果。

表 12: ALEX 中基线时有可测量 CNS 病灶的患者中经 IRC 评估的 CNS 缓解

	ALECENSA	克唑替尼
CNS 肿瘤缓解评估	N = 21	N = 22
CNS 客观缓解率 (%) (95% CI ^a)	81% (58, 95)	50% (28, 72)
完全缓解	38%	5%
CNS 缓解持续时间		
缓解者人数	17	11
CNS 缓解持续时间 ≥ 12 个月	59%	36%

IRC: 独立审查委员会; CI: 置信区间; NE: 不可估计

^a Clopper 和 Pearson 精确二项式 95% 置信区间

既往接受克唑替尼治疗的转移性 ALK 阳性 NSCLC

ALECENSA 的安全性和疗效在两项单臂、多中心临床试验中得以明确: NP28761 (NCT01588028) 和 NP28673 (NCT01801111)。在两项研究中招募了经 FDA 批准的检测证实患有局部晚期或转移性 ALK 阳性 NSCLC、ECOG PS 为 0-2 且在克唑替尼治疗后出现疾病进展的患者。资格标准允许入组既往化疗和既往 CNS 放疗患者, 前提是 CNS 转移灶稳定至少 2 周。所有患者均口服 ALECENSA 600 mg, 每天两次。根据独立审查委员会 (IRC) 评估的实体瘤疗效评价标准 (RECIST 第 1.1 版), 两项研究

中的主要疗效结局指标是客观缓解率（ORR）。由 IRC 评估的其他结局指标包括缓解持续时间（DOR）、CNS ORR 和 CNS DOR。

NP28761 在北美进行，招募了 87 名患者。NP28761 的基线人口统计学和疾病特征为中位年龄 54 岁（范围：29 至 79 岁，18% 65 岁及以上），84% 白人和 8% 亚裔，55% 女性，35% ECOG PS 0 和 55% ECOG PS 1，100% 从未或曾吸烟，99% IV 期，94% 腺癌，74% 既往化疗。最常见的胸外转移部位包括 60% CNS（其中 65% 接受 CNS 放疗）、43% 淋巴结、36% 骨和 34% 肝脏。

NP28673 在国际上进行，招募了 138 名患者。NP28673 的基线人口统计学和疾病特征为中位年龄 52 岁（范围 22 至 79 岁，10% 65 岁及以上），67% 白人和 26% 亚裔，56% 女性，32% ECOG PS 0 和 59% ECOG PS 1，98% 从未或曾吸烟，99% IV 期，96% 腺癌，80% 既往化疗。最常见的胸外转移部位包括 61% CNS（其中 73% 接受 CNS 放疗）、51% 骨骼、38% 淋巴结和 30% 肝脏。

表 13 总结了 NP28761 和 NP28673 所有治疗患者的疗效结果。研究 NP28761 随访的中位持续时间为 IRC 和研究者进行 4.8 个月的评估，而研究 NP28673，IRC 评估 10.9 个月，研究者评估 7.0 个月。所有缓解均为部分缓解。

表 13：研究 NP28761 和 NP28673 的疗效结果

疗效参数	NP28761 (N=87)		NP28673 (N=138)	
	IRC* 评估	研究者评估	IRC* 评估	研究者评估
客观缓解率 (95% CI)	38% (28; 49)	46% (35; 57)	44% (36; 53)	48% (39; 57)
缓解者人数	33	40	61	66
缓解持续时间中位数（月） (95% CI)	7.5 (4.9, 不可估计)	NE (4.9, 不可估计)	11.2 (9.6, 不可估计)	7.8 (7.4, 9.2)

* NP28761 中的 18 名患者和 NP28673 中的 16 名患者根据 IRC 评估没有基线可测量病变，在 IRC 分析中被归类为无缓解者。

NP28761 和 NP28673 中，根据 RECIST 第 1.1 版 CNS 中有基线可测量病灶的 51 例患者亚组中 CNS 转移灶的 ORR 和缓解持续时间评估总结在表 14。35 名（69%）有可测量 CNS 病灶的患者既往接受过脑部放疗，其中 25 名（49%）患者在开始 ALECENSA 治疗前至少 6 个月完成了放射治疗。无论既往脑部放疗状态如何，均观察到缓解。

表 14：研究 NP28761 和 NP28673 中有可测量 CNS 病灶的患者中的 CNS 客观缓解

疗效参数	N=51
CNS 客观缓解率 (95% CI)	61% (46, 74)
完全缓解	18%
部分缓解	43%
CNS 缓解持续时间中位数 (月) (95% CI)	9.1 (5.8, 不可估计)

16 供应方式/储存和处理

硬胶囊，白色 150 mg 胶囊，囊帽上以黑色油墨印有“ALE”，囊体以黑色油墨印有“150 mg”，规格为：

240 粒胶囊/瓶： NDC 50242-130-01

贮存和稳定性：贮存温度请勿超过 30°C (86°F)。以原容器避光、防潮贮存。

17 患者咨询信息

建议患者阅读 FDA 批准的患者说明书（患者信息）。

告知患者以下情况：

肝毒性

告知患者胆红素和肝转氨酶升高的体征和症状。建议患者出现胆红素和肝转氨酶升高的体征或症状时立即联系其医护人员 [参见警告和注意事项 (5.1)]。

间质性肺病 (ILD) /肺炎

告知患者重度 ILD/肺炎风险。建议患者立即联系其医护人员，报告呼吸道症状新发或加重 [参见警告和注意事项 (5.2)]。

肾损伤

告知患者重度和潜在致命性肾损伤风险。建议患者出现尿液颜色、尿量减少或腿部和足部肿胀变化时立即联系其医护人员 [参见警告和注意事项 (5.3)]。

心动过缓

告知患者在服用 ALECENSA 期间可能出现心动过缓的症状，包括眩晕、头晕和晕厥。建议患者联系其医护人员报告这些症状，并告知医护人员使用的任何心脏或血压药物 [参见警告和注意事项 (5.4)]。

重度肌痛/CPK 升高

告知患者肌痛体征和症状，包括不明原因和/或持续的肌肉疼痛、压痛或无力。建议患者立即联系其医护人员，报告肌肉疼痛或无力症状新发或加重 [参见警告和注意事项 (5.5)]。

溶血性贫血

如果患者出现溶血性贫血的任何体征或症状，建议患者联系其医护人员 [参见警告和注意事项 (5.6)]。

光敏性

告知患者光敏反应的体征和症状。建议患者在服用 ALECENSA 期间以及停用研究药物后至少 7 天内避免长时间日晒，并使用适当的防晒措施。建议患者使用广谱紫外线 A (UVA) /紫外线 B (UVB) 防晒霜和唇膏 (SPF \geq 50)，以防止潜在晒伤 [参见不良反应 (6.1)]。

胚胎-胎儿毒性

如果妊娠期间服用 ALECENSA 可能会造成胎儿伤害。告知妊娠女性和有生殖能力的女性对胎儿的潜在风险 [参见警告和注意事项 (5.6) 和特殊人群用药 (8.1, 8.3)]。

告知有生殖能力的女性在 ALECENSA 治疗期间以及 ALECENSA 末次给药后至少 5 周内采取有效的避孕措施。建议患者将已知或怀疑妊娠的情况告知医务人员 [参见警告和注意事项 (5.6) 和特殊人群用药 (8.1, 8.3)]。

建议有生殖能力女性伴侣的男性患者在 ALECENSA 治疗期间和末次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施 [参见特殊人群用药 (8.3) 和非临床毒理学 (13.1)]。

哺乳

建议女性在 ALECENSA 治疗期间和末次给药后 1 周内不要哺乳 [参见特殊人群用药 (8.2)]。

给药

指示患者每天两次服用 ALECENSA。建议患者与食物同服 ALECENSA，并整粒吞服 ALECENSA 胶囊 [参见剂量和用法 (2.2)]。

药物漏用

告知患者，如果漏服一剂 ALECENSA 或者患者在服用一剂 ALECENSA 后呕吐，应建议患者不必额外服药，而是定时服用下一剂药物 [参见剂量和用法 (2.2)]。

分销人：

Genentech USA, Inc.

Roche Group 成员

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

ALECENSA[®] 是 Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
Tokyo, Japan (日本) 的注册商标
©2024 Genentech, Inc. 保留所有权利。

患者信息
ALECENSA® (a-le-sen-sah)
(艾乐替尼)
胶囊

关于 ALECENSA，我应知道哪些最重要的信息？

ALECENSA 可能会导致严重的副作用，包括：

- **肝脏问题（肝毒性）。**肝脏问题在 ALECENSA 中很常见，并且可能很严重。医护人员将在前 3 个月内至少每 2 周进行一次血液检查，之后每月进行 1 次血液检查，并在 ALECENSA 治疗期间根据需要检查肝功能。**如果出现以下体征和症状，请立即告知医护人员：**
 - 感觉疲倦
 - 比平时感觉不饿
 - 皮肤或眼白变黄
 - 尿液变深
 - 皮肤瘙痒
 - 恶心或呕吐
 - 胃部右侧疼痛
 - 比平时更容易出血或瘀伤
- **肺部问题。**在治疗期间，ALECENSA 可能会导致严重或危及生命的肺部肿胀（炎症）。症状可能与肺癌症状相似。如果症状新发或加重，包括呼吸困难、气短、咳嗽或发烧，请立即告知医护人员。
- **肾脏问题。**ALECENSA 可能会导致严重或危及生命的肾脏问题。如果尿量或尿液颜色发生变化，或者腿部或脚部出现新发或加重肿胀，请立即告知医护人员。
- **心跳缓慢（心动过缓）。**ALECENSA 可能会导致严重的心跳缓慢。在 ALECENSA 治疗期间，医护人员将检查心率和血压。在使用 ALECENSA 治疗期间，如果感到头晕、头昏或晕倒，请立即告诉医护人员。如果您服用任何心脏或血压药物，请告知医护人员。
- **严重的肌肉疼痛、压痛和虚弱（肌痛）。**肌肉问题是 ALECENSA 常见的症状，而且症状可能较为严重。在使用 ALECENSA 的第一个月内，医护人员将至少每两周进行一次血液检查，并在治疗期间根据需要进行检查。如果出现新发或加重的肌肉问题体征和症状，包括不明原因的肌肉疼痛或无法缓解的肌肉疼痛、压痛或虚弱，请立即告知医护人员。
- **健康的红细胞比正常时更早分解（溶血性贫血）。**一些服用 ALECENSA 的人可能会发生溶血性贫血。如果发生这种情况，就是没有足够的健康红细胞。医护人员可能会暂时停用 ALECENSA，并在必要时进行血液化验，以检查是否存在这种问题。如果出现溶血性贫血，医护人员可能会在溶血性贫血消失后以较低剂量重新开始 ALECENSA 治疗，或者停止 ALECENSA 治疗。如果出现皮肤发黄（黄疸）、虚弱或头晕、气短等症状，请立即告知医护人员。

有关副作用的更多信息，请参阅“ALECENSA 可能产生哪些副作用？”

什么是 ALECENSA？

ALECENSA 是一款处方药，用于治疗由间变性淋巴瘤激酶（ALK）基因异常引起的非小细胞肺癌（NSCLC）成年患者：

- 帮助防止肿瘤在手术切除后复发（辅助），或
- 如果肺癌已扩散到身体其他部位（转移性），则作为治疗

您的医护人员将进行检查，以确保 ALECENSA 适合您。

尚不清楚 ALECENSA 对儿童是否安全有效。

在服用 ALECENSA 之前，请告知医护人员所有病症，包括是否：

- 有肝脏问题
- 有肺部或呼吸问题
- 心跳缓慢
- 怀孕或计划怀孕。ALECENSA 可能会对胎儿造成伤害。

能够怀孕的女性：

- 在开始使用 ALECENSA 治疗之前，医护人员将进行检查，看看您是否怀孕。
- 应在 ALECENSA 治疗期间和末次服用 ALECENSA 后 5 周内使用有效的避孕措施（避孕）。
- 如果在 ALECENSA 治疗期间怀孕或认为自己可能怀孕，请立即告知医护人员。

有可能怀孕的女性伴侣的**男性**应在 ALECENSA 治疗期间和末次服用 ALECENSA 后的 3 个月内采取有效的避孕措施（避孕）。

- 正在哺乳或计划哺乳。目前尚不清楚 ALECENSA 是否会进入母乳。在 ALECENSA 治疗期间和末次服用 ALECENSA 后的 1 周内，不要哺乳。请向医护人员咨询在此期间喂养婴儿的最佳方式。

告诉医护人员您服用的所有药物，包括处方药、非处方药、维生素或草药补充剂。

我应该如何服用 ALECENSA?

- - 严格按照医嘱服用 ALECENSA。除非医护人员要求，否则不要更改剂量或停止服用 ALECENSA。
- 如果出现副作用，医护人员可能会更改剂量、暂停或永久停止 ALECENSA 的治疗。
- 每天服用 2 次 ALECENSA。
- 随食物一起服用 ALECENSA。
- 整粒吞服 ALECENSA 胶囊。不要打开或溶解胶囊内容物。
- 如果错过一次 ALECENSA 服药，不要服用错过的剂量。在计划时间服用下次剂量。
- 如果服用 ALECENSA 后出现呕吐，不要追加剂量。在计划时间服用下次剂量。

服用 ALECENSA 期间应避免什么?

在服用 ALECENSA 期间以及末次服用 ALECENSA 后的 7 天内，避免在阳光下暴晒。皮肤可能对阳光敏感（光敏性），可能更容易晒伤并严重晒伤。使用防晒措施，例如防晒霜和 SPF 50 或更高的润唇膏，以帮助防止晒伤。

ALECENSA 可能有哪些副作用?

ALECENSA 可能会导致严重的副作用，包括：

- 请参阅“关于 ALECENSA，我应知道哪些最重要的信息?”

ALECENSA 最常见的副作用包括：

- 便秘
- 疲倦
- 手、脚、脚踝、脸和眼睑肿胀
- 皮疹
- 咳嗽

以上并非 ALECENSA 可能产生的所有副作用。如需了解更多信息，请咨询医护人员或药剂师。

有关副作用的医疗建议，请致电您的医生。可拨打 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。

我应该如何存储 ALECENSA?

- 请勿将 ALECENSA 存放在温度高于 86° F (30° C) 的环境中。
- 将 ALECENSA 胶囊存放在原始保存中。
- 保持 ALECENSA 胶囊干燥避光。

将 ALECENSA 和所有药品放在儿童接触不到的地方。

有关安全有效使用 ALECENSA 的一般信息。

有时药物的处方用途与患者信息单所列用途不同。请勿将 ALECENSA 用于处方外的疾病。请勿将 ALECENSA 给其他人服用，即使其症状与您相同。这可能会对他们造成伤害。您可向药剂师或医护人员咨询专为医疗专家编写的 ALECENSA 信息。

ALECENSA 有哪些成分?

活性成分：艾乐替尼

非活性成分：乳糖一水合物、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁和羧甲基纤维素钙。胶囊壳含有羟丙甲纤维素、卡拉胶、氯化钾、二氧化钛、玉米淀粉和巴西棕榈蜡。印刷油墨含有红色氧化铁（E172）、黄色氧化铁（E172）、FD 和 C 蓝色 2 号铝色淀（E132）、巴西棕榈蜡、白虫胶和甘油单油酸酯。

由 Genentech, Inc. 经销, Roche Group 成员, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

ALECENSA® 是 Chugai Pharmaceutical Co.,Ltd., Tokyo, Japan (日本) 的注册商标

© 2024 Genentech, Inc.

欲了解更多信息，请访问 www.ALECENSA.com 或致电 1-800-253-2367。

本《患者信息》已获美国食品药品监督管理局批准。

修订日期：04/2024